

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-32732

(43)公開日 平成 6 年(1994) 2 月 8 日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/26		7329-4C		
9/52	H	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全 8 頁)

(21)出願番号 特願平4-189181

(22)出願日 平成 4 年(1992) 7 月16日

(71)出願人 000002956

田辺製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町 3 丁目 2 番10号

(72)発明者 小林 征雄

京都府京都市左京区南禅寺下河原町 1 番地

(72)発明者 西岡 由紀子

大阪府豊中市新千里南町 3 丁目 6 番 A 3  
-808号

(72)発明者 鈴木 健彦

大阪府豊能郡豊能町光風台 5 丁目 9 番地の  
20

(72)発明者 松川 泰久

大阪府大阪市阿倍野区旭町 3 - 1 - 41

(74)代理人 弁理士 青山 葆 (外 1 名)

(54)【発明の名称】 徐放性マイクロスフェア製剤の製造方法

(57)【要約】

【目的】 本発明は、薬物包含率が高く、初期バーストの小さい水溶性薬物の徐放性マイクロスフェア製剤の製造方法およびそれに用いる固溶体、ならびにその製造法を提供するものである。

【構成】 水溶性薬物と水不溶性の生体内分解性ポリマーとをそれらが共に溶解する 1 種または 2 種以上の溶媒に溶解し、ついで溶媒を留去して、水溶性薬物が該生体内分解性ポリマー中に分子状に分散されてなる固溶体とし、これを、水に溶解せずかつ沸点が 100℃以下の有機溶媒に溶解し、得られる油相を、乳化補助剤を含む水相に加えて攪拌して O/W 型エマルジョンを調製し、ついで液中乾燥してマイクロスフェア製剤を製造する。

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 水溶性薬物を水不溶性の生体内分解性ポリマー中に分子状に分散させてなる固溶体。

【請求項 2】 生体内分解性ポリマーと水溶性薬物を、生体内分解性ポリマーおよび水溶性薬物が共に溶解する 1 種または 2 種以上の溶媒に溶解し、ついで溶媒を留去することを特徴とする請求項 1 に記載の固溶体の製法。

【請求項 3】 さらに溶解補助剤、乳化補助剤および／または溶解調節剤を分散させた請求項 1 に記載の固溶体。

【請求項 4】 水溶性薬物と生体内分解性ポリマーを溶解せしめた請求項 2 に記載の溶媒の相に、溶解補助剤、乳化補助剤および／または溶解調節剤を溶解または均一に分散し、溶媒を留去することを特徴とする請求項 3 に記載の固溶体の製法。

【請求項 5】 請求項 1～4 のいずれかに記載の固溶体を、水に溶解せずかつ沸点が 100℃以下の有機溶媒中に溶解させ、得られる溶液(油相)を、乳化補助剤を含む水相に加え攪拌して O/W 型エマルジョンを調製し、ついで液中乾燥させることを特徴とする徐放性マイクロ

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は生体内分解性ポリマーに水溶性薬物を分子レベルで分散させた固溶体およびその製法、ならびにこの固溶体を用いる徐放性マイクロスフェア製剤の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 生理活性物質の効力を長期間持続させる剤形として、生体内分解性ポリマーを用いたマイクロスフェアが極めて有効であり、その製造方法が種々提唱されている。例えば特開昭 57-11851 号公報には、コアセルベーション剤を用いた相分離法によるカプセル型のマイクロスフェアが開示されている。しかし、この製造方法には、製造の過程で粒子同士の凝集が起こり易い、分散媒として鉱物油や植物油を使用するため取出しおよび洗浄において困難が伴う、しばしば内部に中空を有する構造になってしまうため一定品質のものが得られない等の問題点がある。これらを克服する方法として、エマルジョンを液中乾燥してマイクロスフェアを得る技術が知られており、特開昭 60-100516、特開昭 62-201816 に W/O/W 型、特開平 1-216918 に O/O 型、特開昭 63-91325 および特開平 4-46115 に O/W 型の技術が開示されている。

【0003】 一般に、長期持続性を必要とする生理活性物質は、水溶性の性質を有する薬物である場合が圧倒的に多い。そのため W/O 型や O/O 型より液中乾燥する方法は生理活性物質を効率よくマイクロスフェア中に取り込むには有利な方法であるが、マイクロスフェアから溶媒を完全に取り除くことが困難であり、また作業の安

全性や環境上、多くの問題を残している。また W/O 型や O/O 型では外側の O 相として鉱物油、植物油を使用するため取出しおよび洗浄において困難が伴い、作業性に欠けるうえ、残存油が大きな問題となる。

【0004】 W/O/W 法および O/W 法は外相が水相であるため、W/O 型や O/O 法に付随する問題はないが、しばしば油相の薬物が水相中に溶出し、マイクロスフェアの薬物の取り込み率が著しく小さくなるといった問題があった。この欠点を克服する方法として特開昭 60-100516、特開昭 62-201816 には内水相中にゼラチンを溶解せしめた W/O/W 法が開示されている。しかしながら、W/O/W 型では乳化を 2 回にわたって実施する必要があり、操作が繁雑であり、かつ一定品質の製剤を得るためには製造条件を多岐にわたって厳密にコントロールする必要がある。加えてこの方法では、有効に適用できる薬物には限りがある。また、この方法では通常薬物保持相の添加物としてゼラチン、アルギニン、アラビアゴム等を添加するので、これら添加物の無菌性および脱パイロジェン化等が問題となる。従って、作業性および安全性の観点からは、O/W 型のエマルジョン系で乳化し、水溶性薬物の取り込み率を低下させない工夫が望まれる。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、公知の O/W 型エマルジョンよりマイクロスフェアを製造する方法、すなわち医薬品粉末を油相に分散させて O/W エマルジョンとし液中乾燥を行う方法または油相に一部親水性有機溶媒を加えて水溶性薬物を溶解して O/W エマルジョンとし液中乾燥を行う方法は、溶出試験の初期に多くの薬物が漏出するバースト現象が生じることや、適用できる医薬品および生体内分解性ポリマーの種類に限られる等の欠点があった。油相に薬物結晶を分散させて製する前者の方法においては、水溶性薬物がポリマー溶液相である O 相に溶解せず、薬物の結晶粒子として不均一に O 相に存在しているため、乳化時に外水相に漏出して取り込み率は低下し、かつその際固化しつつあるマイクロスフェア表面に小孔をあけるので初期バーストを起こし易いものと推定される。

## 【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記の問題を解決するため鋭意研究を重ねた結果、マイクロスフェアを製するための乳化に先立ち、先ず生体内分解性ポリマーおよび水溶性薬物を共に溶解する溶媒に両者を溶解した後、溶媒を留去すると水溶性薬物が生体内分解性ポリマー中に分子状態で分散する固溶体が出来てくることを見出し、さらに得られた固溶体を塩化メチレン等の本来該医薬品が溶解しない有機溶媒に溶解させると澄明に溶解するので、これを水相に添加し、乳化せしめて O/W 型のエマルジョンを調製し、ついで液中乾燥させることにより、薬物の取り込み率が高く、かつ初期バースト

を伴わない、長期徐放性マイクロスフェアを効率よく得られることを見出した。

【0007】本方法は、薬物が甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)、黄体ホルモン放出ホルモン(LHRH)、カルシトニン、1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド、ニコチン酸アミド等の塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどの難水溶性の有機溶媒群に溶解しない水溶性薬物に対して適用可能である。これらの薬物は水以外にも、アセトニトリル、エタノール、メタノール、1-または2-プロパノール、1-または $\alpha$ -ブタノールなどに溶解する性質を持つことが多い。従って、これら溶媒のうち生体内分解性ポリマーを溶解する性質のものはそのまま本法を適用して固溶体を製造することができ、また生体内分解性ポリマーがこれら単一の溶媒に溶解しない場合には、これらの溶媒と難水溶性有機溶媒を混和して、薬物と生体内分解性ポリマーを溶解して用いても有効に固溶体を生成できる。

【0008】上記のとおり、本発明のマイクロスフェア製剤に含有される薬物としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどの難水溶性の有機溶媒群に溶解しない水溶性薬物であればいずれも使用できる。かかる薬物としては、例えば、抗癌剤、抗生物質、解熱剤、鎮痛剤、免疫賦活剤、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗痙攣剤、脳機能改善剤、抗ヒスタミン剤、降圧利尿剤、糖尿病治療剤、筋弛緩剤、抗潰瘍剤、抗うつ剤、抗アレルギー剤、強心剤、不整脈治療剤、血管拡張剤、抗凝血剤、麻薬拮抗剤、止血剤、抗結核剤、ホルモン剤等が挙げられる。

【0009】マイクロスフェアの基剤として使用される生体内分解性ポリマーとしては生理活性を有さない、生体内で分解、消失するポリマーであれば何でもよいが、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなど難水溶性の有機溶媒群と、アセトニトリル、アセトンなどの易水溶性の有機溶媒群いずれにも溶解するポリマーを使用することが有効である。例えば、乳酸、グリコール酸およびヒドロキシ酪酸などの重合体並びにこれらの共重合体であるいはその混合物が挙げられる。特に分子量5,000~500,000の乳酸ならびに乳酸-グリコール酸共重合体が好ましい。これらのポリマーは1種類だけでなく、2種類以上を適宜組み合わせることもできる。

【0010】生体内分解性ポリマーに対する水溶性薬物の含有量は本発明の製造法では任意に選択でき、薬物の種類、目的とする薬理効果および放出時間によって異なるが、約0.1~30%(W/W)、特に約1~20%(W/W)が好ましい。

【0011】本発明の固溶体を製造する際に用いる溶媒としては水およびあらゆる有機溶媒のうちの1種または2種以上が用いられ、最適の溶媒は生体内分解性ポリマ

ーの種類および水溶性薬物の種類によって異なるが、生体内分解性ポリマーおよび水溶性薬物を同時に溶解せしめ且つ乾燥時に固溶体を形成させることが必要である。生体内分解性ポリマーとしてポリ乳酸ならびに乳酸-グリコール酸共重合体を用いる場合、ポリマーの溶解に用いる溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどの難水溶性の有機溶媒群あるいはアセトニトリル、アセトンなどの易水溶性の有機溶媒群がいずれも有効である。しかしながら、上述したように、所望の固溶体を得るには水溶性医薬品および生体内分解性ポリマーが共にかかる溶媒に溶解する必要がある。したがって、両者が共に溶解する溶媒を使用する場合は、これらの溶媒を単独で用いることによって容易に固溶体をつくることができるが、生体内分解性ポリマーの溶解に上記難水溶性の有機溶媒群を用いた場合、しばしば水溶性薬物の溶解が困難となる。かかる場合には、アセトニトリル、エタノール、メタノール、1-または2-プロパノール、1-または $\alpha$ -ブタノールなどの易水溶性でありかつ難水溶性の有機溶媒に相溶する性質を持つ有機溶媒群を添加することが、水溶性薬物および生体内分解性ポリマーを溶解させて溶媒を留去し固溶体を作る上で有効である。このように2種類以上の溶媒を組み合わせる場合には、沸点が近いものを組み合わせる用いることが好ましい。またそれらの混合割合は溶解すべき水溶性薬物および生体内分解性ポリマーの種類および量によって左右されるが、いずれにしても両者が共に溶解するように適宜調節される。

【0012】なお固溶体を製するに当たり、水溶性医薬品と生体内分解性ポリマーに加えて、合成高分子、界面活性剤、糖、アミノ酸、ペプチド、油脂等の添加は、水溶性医薬品と生体内分解性ポリマーの溶解性の向上やマイクロスフェアの製造性および溶出調整を図るために有効な手段である。

【0013】これらの溶媒を留去することにより固溶体を得られるが、溶媒留去の方法としては密閉系中で減圧下に加温する方法および気中乾燥法などが適用される。この場合、地球環境保全のために全有機溶媒を回収する装置を付属させることが好ましい。製造された固溶体をO/W型エマルションの油相とするために使用する有機溶媒は、難水溶性かつ100℃以下の沸点の有機溶媒であればなんでもよく、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタンなどが挙げられる。特に、生体内分解性ポリマーとしてポリ乳酸ならびに乳酸-グリコール酸共重合体を用いる場合には、塩化メチレンが望ましい。

【0014】このようにして得られた油相を水相中に加え、乳化操作を行い、O/W型のエマルションとする。ここで用いられる水相には乳化の効率を上げるために凝集防止剤を添加する。凝集防止剤としては一般に用いられているものであれば何でも良いが、例えば、ポリビニ

ールアルコール、ポリエチレングリコールなどの多価アルコール類、界面活性剤、キトサンなどの多糖類、ゼラチン、アラビアゴム等が挙げられる。この凝集防止剤の濃度は0.01~10%(W/V)、特に0.1~2%(W/V)が好ましい。乳化操作は、プロベラ式攪拌機、タービン型の乳化機、超音波分散装置または高圧乳化機などにより常法にしたがって行う。

【0015】こうして得られたエマルションを液中乾燥し、マイクロスフェアを製する。液中乾燥は加熱法、減圧法のどちらで行ってもよいが、いずれの場合でも密閉系で行い、更には有機溶媒を回収することが好ましい。加熱法における昇温速度および攪拌速度と強度、ならびに減圧法における減圧速度はマイクロスフェアの収率および品質に影響するので、適切な条件設定を行う必要がある。得られたマイクロスフェアは遠心分離あるいはろ過等の操作により分取し、蒸留水により洗浄した後、風乾あるいは凍結乾燥等により水を除去することによって、本発明のマイクロスフェアが得られる。以上の方法で得られるマイクロスフェアの平均粒子径は約1~100 $\mu$ mである。

#### 【0016】

【実施例】次に実施例をあげて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はもとよりこれらの実施例のみに限定されるものではない。

#### 実施例1

共重合体比50:50で分子量約20,000の乳酸-グリコール酸共重合体(以下PLGA5020と略す)900mgと薬物としてTRH誘導体である1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジール-プロリンアミド100mgをエタノール1mlと塩化メチレン2mlの混液に溶解せしめた後、スピードバックコンセントレーター(サバト製)により有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体1)。これを1.5mlの塩化メチレンに溶解し、15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、ポリトロンホモジナイザー(キネマチカ製)にて回転数10,000rpmで2分間乳化し、O/W型エマルションとした。その後、四枚羽付きバドルにて400rpmで攪拌しながら、3時間かけて15℃から30℃まで昇温する事により液中乾燥を行い、マイクロスフェアを得た。マイクロスフェアは遠心分離により集め、蒸留水で3回洗浄した後、凍結乾燥を行って水分を除去した。得られたマイクロスフェアの平均粒子径は約50 $\mu$ mでそのほとんどは100 $\mu$ m以下であった(製剤1)。

#### 【0017】実施例2

PLGA5020 900mgと1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジール-プロリンアミド100mgをアセトニトリル5mlとエタノール1mlの混液に溶解せしめた後、スピードバックコンセントレーターにより有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体2)。これ

を1.5mlのクロロホルムに溶解し、15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤2)。

#### 【0018】実施例3

PLGA5020 900mgとTRH100mgをアセトニトリル5mlとエタノール1mlの混液に溶解せしめた後、スピードバックコンセントレーターにより有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体3)。これを1.5mlの塩化メチレンに溶解し、15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤3)。

#### 【0019】実施例4

PLGA5020 900mgとLH-RH50mgをアセトニトリル5mlとエタノール3mlの混液に加温をしながらか溶解せしめた後、スピードバックコンセントレーターにより有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体4)。これを1.5mlの塩化メチレンに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤4)。

#### 【0020】実施例5

PLGA5020 900mgと8-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[N-((1R)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ]エチル]カルボスチリル・塩酸塩100mgをアセトニトリル5ml、エタノール1mlおよび水0.5mlの混液に溶解せしめた後、スピードバックコンセントレーターにより有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体5)。これを1.5mlの塩化メチレンに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤5)。

#### 【0021】実施例6

PLGA5020 700mg、TRH100mgおよびポリビニルピロリドン200mgをアセトニトリル100mlに溶解した後、気中懸濁法によりアセトニトリルを留去し固溶体を得た(固溶体6)。これを1.5mlのクロロホルムに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤6)。

#### 【0022】実施例7

PLGA5020 700mg、TRH100mgおよびゼラチン200mgをアセトニトリル100mlに溶解し、これにゼラチン200mgを水1mlに溶解したものを加えよく混和した後、気中懸濁法によりアセトニトリルを留去し固溶体を得た(固溶体7)。これを1.5mlのクロロホルムに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤7)。

#### 【0023】実施例8

PLGA5020 700mg、TRH100mgおよびポリエチレングリコール200mgをアセトニトリル100mlに溶解した後、気中懸濁法によりアセトニトリルを留去し固溶体を得た(固溶体8)。これを1.5mlのクロロ

ホルムに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤8)。

#### 【0024】実施例9

PLGA5020 700mg、TRH100mgおよびポリオキシエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ製 HCO-60)200mgをアセトニトリル100mlに溶解した後、気中懸濁法によりアセトニトリルを留去し固溶体を得た(固溶体9)。これを1.5mlのクロロホルムに溶解し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤9)。

#### 【0025】実施例10

PLGA5020 800mgと1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド200mgを塩化メチレン2mlとエタノール1mlの混液に溶解せしめた後、スピードバックコンセンレーターにより有機溶媒を留去して固溶体を形成させた(固溶体10)。これを1.5mlの塩化メチレンに溶解し、15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作でマイクロスフェアを得た(製剤10)。

【0026】対照例1  
めのう乳鉢で粉碎した1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド粉末100mgを、PLGA5020 900mgを1.5mlの塩化メチレンに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。これを15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤1の対照製剤)。

#### 【0027】対照例2

めのう乳鉢で粉碎した1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド粉末100mgを、PLGA5020 900mgを1.5mlのクロロホルムに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。以下対照例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤2の対照製剤)。

#### 【0028】対照例3

めのう乳鉢で粉碎したTRHの粉末100mgを、PLGA5020 900mgを1.5mlの塩化メチレンに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。以下対照例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤3の対照製剤)。

#### 【0029】対照例4

めのう乳鉢で粉碎したLH-RHの粉末50mgを、PLGA5020 900mgを1.5mlの塩化メチレンに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。以下対照例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤4の

対照製剤)。

#### 【0030】対照例5

めのう乳鉢で粉碎した8-ヒドロキシ-5-[(1R)-1-ヒドロキシ-2-[N-((1R)-2-(p-メトキシフェニル)-1-メチルエチル)アミノ]エチル]カルボスチリル・塩酸塩100mgの粉末を、PLGA5020 900mgを1.5mlの塩化メチレンに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。以下対照例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤5の対照製剤)。

#### 【0031】対照例6

めのう乳鉢で粉碎した1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド粉末200mgを、PLGA5020 800mgを1.5mlの塩化メチレンに溶解したポリマー溶液に添加し、なるべく均一に懸濁させるために超音波を照射して分散させた。これを15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤10の対照製剤)。

#### 【0032】対照例7~9

PLGA5020 800mgと1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド粉末200mgを塩化メチレンとエタノールの混液(混合比:1.35ml/0.15ml、1.2ml/0.3ml、1.05ml/0.45ml)に溶解し、15℃において、0.5%ポリビニルアルコール水溶液400mlに添加し、以下実施例1と同様の操作を行ってマイクロスフェアを得た(製剤10の対照製剤)。

#### 【0033】実験例1

実施例1において作製した固溶体について、粉末X線回析の測定およびDSC分析を行った。図1に粉末X線回析パターン図を示す。図1中、Aは本発明の固溶体のパターン、Bは乳酸-グリコール酸コポリマーおよび1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミドの物理混合物のパターン、Cは乳酸-グリコール酸コポリマー粉末のパターン、Dは1-メチル-4,5-ジヒドロオロチル-ヒスチジル-プロリンアミド原末のパターンを示す。図1より、固溶体1の薬物由来のピークが消失していた。また、DSCより薬物融点付近のピークが消失しており、固溶体1は無晶化していることが示された。また、実施例1~4において作製した固溶体1~4を、塩化メチレン(実施例2はクロロホルム)に溶解すると、いずれも澄明となり、少なくとも1時間以内では薬物は析出してこなかった。これらについては薬物と生体内分解性ポリマーが固溶体を形成したことによる効果と考えられる。実施例5において、作製した固溶体を、油相とするために塩化メチレンに溶解すると澄明にはならなかったが、液は淡青色を呈し、サブミクロンの薬物粒子が生成していることが考えられた。これは明らかに元の薬物粒子の大きさに比べ、小さい物

であった。製剤1～5およびそれらの対照製剤の薬物包含率を高速液体クロマトグラフ法あるいはUVスペクトル法にて測定した。結果を表1に示した。

【0034】

【表1】

表1 薬物包含率

	製 剤	対 照
1	100.4%	77.2%
2	87.5%	55.9%
3	94.4%	76.8%
4	97.3%	36.8%
5	40.0%	32.5%

いずれの製剤も、対照製剤に比べ薬物包含率は高かつ

表2 薬物包含率と初期バースト

	薬物包含率	初期バースト	製 法	O相の外観
実施例10	78.0%	8.2%	本法(固溶体法)	澄明
対照例 6	57.1%	10.4%	懸濁法	懸濁
対照例 7	67.7%	13.7%	エタノール添加法(10%)	懸濁
対照例 8	57.9%	10.1%	" (20%)	澄明
対照例 9	50.8%	25.9%	" (30%)	澄明

これにより、O相にエタノール等を適量添加する方法でも薬物取り込み率を上げることが認められるが、本法がそれ以上に優れた方法であることが実証された。

【0037】

【発明の効果】本発明の方法によれば徐放性マイクロスフェア製剤は、水溶性薬物を分子レベルで均質に生体内分解性ポリマー中に分散させた固溶体を形成した後、この固溶体を油相に溶解し、この油相を水相に分散してO/W型エマルションを調製し、ついで液中乾燥を行って得られるものであって、このような水溶性薬物を予めポリマー中に分散させた固溶体とし、これをO/W型エマルションとしたのち液中乾燥して調製されたマイクロス

た。特に、固溶体が形成されたと考えられる製剤1～4において顕著な差が認められた。

【0035】次に溶出試験として、製剤2～4の各マイクロスフェア10mgを試験管に取り、等張でpH7.4のりん酸緩衝液10mlを加え60time/minの振盪をかけ、任意の時間をおいて取出し、活性成分の溶出率を測定した。結果を図2～4に示す。いずれの製剤も、対照製剤に比べ、初期バースト(初期における急激な薬物の放出)が小さかった。

10 【0036】実験例2

実施例10と対照例6～9におけるマイクロスフェアの薬物包含率と、溶出試験における1日後の溶出率(初期バースト)を表2に示した。

【表2】

フェア製剤は、薬物包含率が高く、初期バーストが小さい特徴を有し、水溶性薬物の持続放出製剤として優れている。

30 【図面の簡単な説明】

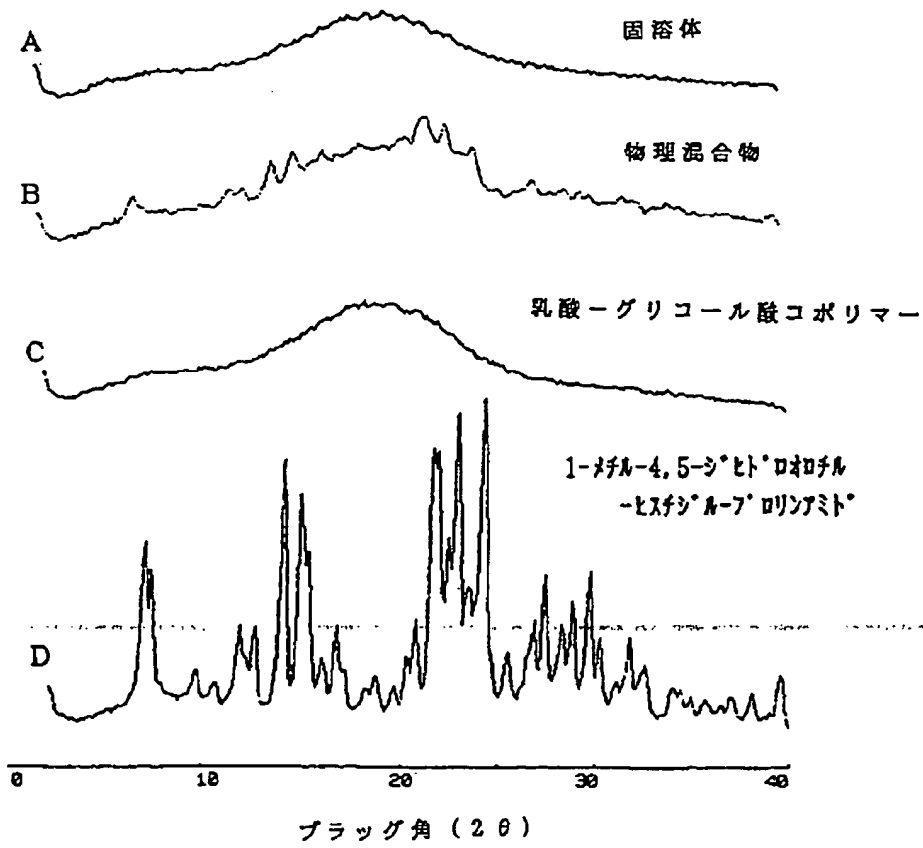
【図1】 実施例1で得られた本発明の固溶体および各原料の粉末X線パターンを示す。

【図2】 実施例2で得られた本発明の製剤2についての活性成分の溶出率を示すグラフである。

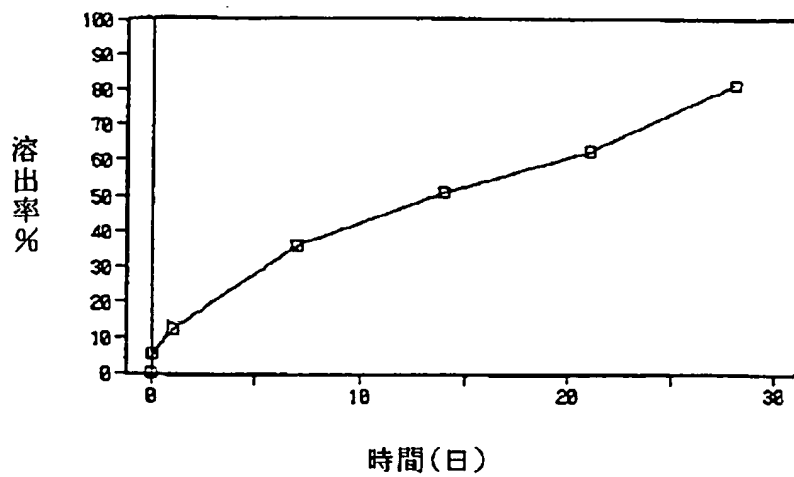
【図3】 実施例3で得られた本発明の製剤3についての活性成分の溶出率を示すグラフである。

【図4】 実施例4で得られた本発明の製剤4についての活性成分の溶出率を示すグラフである。

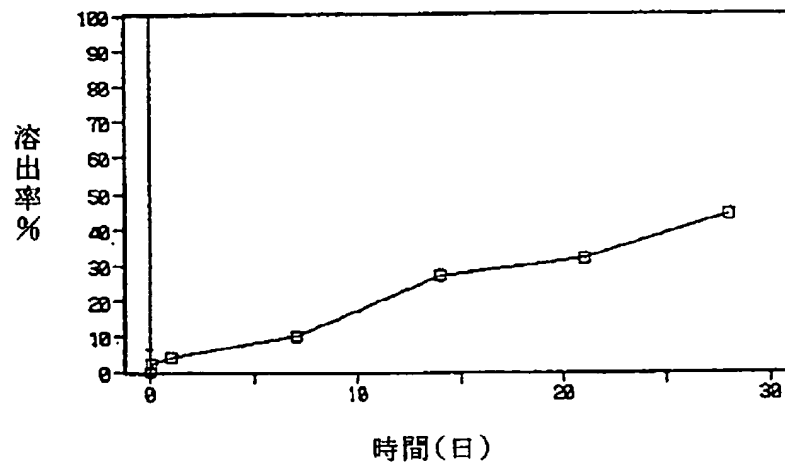
【図1】



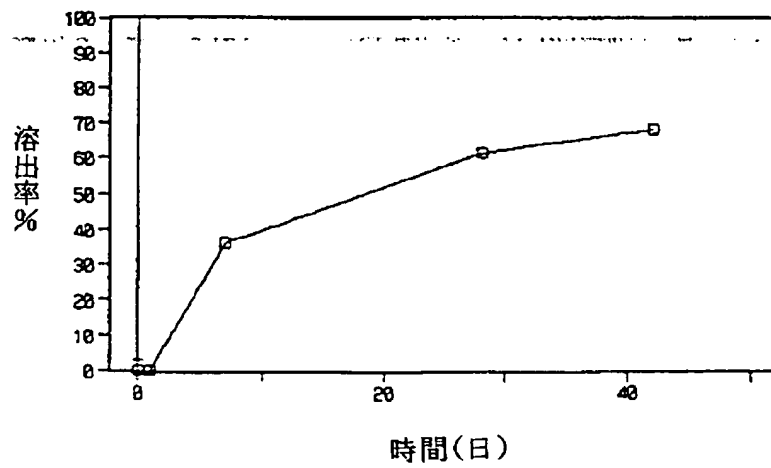
【図2】



【図3】



【図4】



BEST AVAILABLE COPY